Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. B. H. Graul)
und der Urologischen Universitätsklinik
(Direktor: Professor Dr. med. G. Rodeck)

Organverteilung und Plasmaklärung markierter Fettemulsionen bei urämischer Acidose im Tierexperiment

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Helmut Pippart
aus Wanfried/Werra

Marburg/Lahn (1972)

Fotodruck E. Symon · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. B. H. Graul)
und der Urologischen Universitätsklinik
(Direktor: Professor Dr. med. G. Rodeck)

Organverteilung und Plasmaklärung markierter Fettemulsionen bei urämischer Acidose im Tierexperiment

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Helmut Pippart
aus Wanfried/Werra

Marburg/Lahn (1972)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
am: 10.10.1972

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. E. Schaumlöffel
Correferent: Prof. Dr. H. Müller

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	
	I. 1. Histrischer Überblick	1 - 3
II.	Literaturübersicht und Problemstellung der Arbeit	3 - 5
III.	Material und Methodik	5 - 17
	III. 1. Vorbemerkung zur Methodik	
	III. 2. Markierung der Fettemulsion	
	III. 3. Versuchsanordnung	
	III. 4. Probenaufbereitung	
	III. 5. Aktivitätsbestimmung	
	III. 6. Auswertung der Ergebnisse	
	III. 7. Ermittlung des Basenüberschusses	
IV.	Ergebnisse	17 - 28
V.	Diskussion	28 - 43
VI.	Zusammenfassung	43 - 44
VII.	Literatur	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534913_0012

I. Einleitung:

Die parenterale Ernährung mit Fettemulsionen hat in den letzten Jahren prä- und postoperativ große Bedeutung erlangt.

Verschiedene Versuche, den Kalorienbedarf nur mit Kohlehydraten zu decken, sind aus folgenden Gründen fehlgeschlagen:

1. Bei der Infusion von Glukoselösungen ist es ratsam, nur isotone Lösungen von 5,5 % zu verabreichen. Die zur vollständigen Ernährung notwendige Flüssigkeitsmenge (8 l) könnte zu Lungen- und Hirnödemen führen.

2. Höhere Konzentrationen als 5,5 % führen leicht zu einer aseptischen Thrombophlebitis.

   Intravenös verabreichte Fette haben den Vorteil, daß sie bei einem Gehalt von 1o - 2o % einen Kaloriengehalt von 1.ooo - 2.ooo Cal/l liefern. Der tägliche Bedarf kann also mit Flüssigkeitsmengen bis maximal 2.ooo ml gedeckt werden.

I. 1) Historischer Uberblick

Schon im 19. Jahrhundert wurden Versuche einer parenteralen Ernährung mit Fettemulsionen durchgeführt (41). Choleraerkrankte wurden mit i.v. Injektionen von Kuhmilch behandelt. Die erzielten Erfolge wogen aber die durch artfremdes Eiweiß entstehenden

Antigen-Antikörper-Reaktionen nicht auf. Von 192o - 3o waren es japanische Forscher (87), die Hunderte von Patienten mit einer Emulsion aus Kabeljau-Lebertran und Eierlecithin behandelten.

In den USA begannen erst 1935 HOLT, TIDWELL und SCOTT, Fettemulsionen zur parenteralen Ernährung zu verwenden. Während des 2. Weltkrieges wurde die Herstellung von i.v. Fettinfusionen vermehrt und die Qualität verbessert (53). Die von ihnen verwendete Emulsion aus Pflanzenöl, die durch Phosphatide aus Sojabohnen stabilisiert war, rief weniger Komplikationen (Fieber, Erbrechen, Schwindel, Schüttelfrost, Schmerzen in den Gelenken) hervor, als diejenigen von ihren oben genannten Landsleuten.

In Europa wurden erstmalig brauchbare Emulsionen von WRETLIND und EDGREN hergestellt. Mit einer Soja-Eierlecithin-Emulsion gelang es, den Kalorienbedarf von Versuchstieren zu decken.

In Deutschland beschäftigten sich DOHRMANN, SCHÖN, ZÖLLNER, PEZOLD mit dem Problem der Herstellung und Verwendung von Infusionslösungen.

SCHÖN fand, daß die heute angebotenen Präparate Lipofundin (Hersteller:Braun,Melsungen) und Intralipid (Hersteller: Vitrum AB, Stockholm) eine gefahrlose intravenöse Applikation möglich machen. Eine große Anzahl von Untersuchungen während der darauffolgenden Jahre

beschäftigte sich mit Um- und Abbaumechanismus der infundierten Emulsionen unter anderem auch der Klärung folgender Frage: Können genannte Infusionslösungen unter bestimmten Krankheitsbedingungen (z. B. Nierenerkrankung) gegeben werden? (77, 82, 42 u. 43).

Der bei akuten und chronischen Nierenerkrankungen ansteigende Harnstoffspiegel verbietet eine proteinhaltige Ernährung. Deshalb wurden künstliche Fettemulsionen zur parenteralen Ernährung herangezogen (61, 72). Die von anderen Autoren beschriebene Gefahr der Fettanreicherung in einzelnen Organen, besonders in der Lunge (42, 43, 44), sowie die Plasmaklärung und Utilisation der zugeführten Fettemulsion beschäftigte SOMMERKAMP et al. Da bei vielen vorangegangenen Untersuchungen die Trennung von exogenem und endogenem Fett nicht möglich war, wurden radioaktiv markierte Emulsionen zur Beurteilung von Utilisation und Plasmaklärung herangezogen. (39, 7o, 71).

II, Literaturübersicht und Problemstellung der Arbeit

Untersuchungen über Fettstoffwechsel und Säure-Basengleichgewicht wurden 19o9 von MANSFIELD und 1963 von BALO angestellt. Die Ergebnisse zeigten eine acidosebedingte Fettmobilisation. Freie Fettsäuren und freies Glycerin werden an die Blutbahn abgegeben. Diese Freisetzung scheint Folge einer gesteigerten Hormonausschüttung der Nebenniere zu sein (Katecholaminen). (15)

1953 wiesen GORDON und 1962 REICHL auf die verminderte Bindungsfähigkeit von Albumin bei Erniedrigung des Blut-pH-Wertes hin. Danach wäre der Transport von freien Fettsäuren im Plasma eingeschränkt. Die Autoren (39, 8o, 81, 82) führten Untersuchungen über Transport und Klärung infundierter Emulsionen bei Säure-Basen-Störung durch. Dabei war man davon ausgegangen, daß Fettinfusionen sich wegen ihrer günstigen Wirkung auf die Stickstoffbilanz zur parenteralen Ernährung von Nierenkranken eignen (61, 62, 72).

Da es bei chronischer Nierenerkrankung zur renalen Acidose kommt, wurden von NEUGEBAUER und SOMMERKAMP folgende Versuche angestellt: Scheinoperierten und nephrektomierten Ratten verabfolgte man parenteral Fettemulsionen. Es zeigte sich, daß eine signifikante Verzögerung des Abstroms der parenteralen Fettemulsionen bei den nephrektomierten Tieren bestand. Im weiteren Verlauf soll sich durch Korrektur der Acidose diese Klärhemmung auch bei Fortbestehen der Azotämie beseitigen lassen (8o). Bei dieser Untersuchung war aber nicht nachweisbar, ob der verzögerte Abstrom der Fette allein durch eine Überschreitung der Klärkapazität der Leber bedingt war, zumal (3) eine Acidose einen katecholaminbedingten lipolytischen Prozeß auslöst.

Die Utilisation von injizierten, radioaktiv markierten Fettemulsionen ist bei urämisch-acidotischen Tieren verzögert und vermindert (39, 7o, 71). Diese Befunde stellen die Frage nach den Ursachen dieses veränderten Stoff-

wechselvorgangs, wobei unter anderem folgende Probleme von Interesse sind:

1. Liegt eine verminderte oder verzögerte Plasmaklärung vor?
2. Ist diese verursacht durch eine verminderte Utilisation verschiedener Organe, bedingt durch eine Hemmung des Einstroms der exogenen Fette auf Grund einer verstärkten Mobilisation der endogenen Lipide.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, zu versuchen, in tierexperimentellen Untersuchungen mit radioaktiv etikettierten Fettemulsionen diese spezielle Fragestellung zu bearbeiten.

III. Material und Methodik

1. Vorbemerkungen zur Methodik

Für die Markierungen von Fettsäuren kommen die Radionuklide des Kohlenstoffs oder des Wasserstoffs (^{14}C oder ^{3}H) in Betracht.

Die ^{14}C markierten Fettsäuren werden vorwiegend mit einer Markierung am C 1 Atom angeboten, d. h. an der Karboxylgruppe, und sind auf Grund der erforderlichen Biosynthese relativ teuer. Der Nachteil einer geringen spezifischen Aktivität wird jedoch aufgewogen durch den sofortigen Abtransport der Stoffwechselendprodukte, d. h. in diesem Falle das $^{14}CO_2$, und durch dessen Elimination über die Lunge.

Wir entschieden uns für die Verwendung von Fettsäuren, die mit Tritium markiert waren,

wegen der weitaus höheren spezifischen Aktivität. Der Nachteil im Einsatz tritiummarkierter Fettsäuren besteht darin, daß als Stoffwechselendprodukt Tritiumwasser (^3H_2O) entsteht. Das gebildete Tritiumwasser setzt sich mit dem Körperwasser ins Gleichgewicht und hat eine lange biologische Halbwertzeit (ca. 12 Tage).

Die quantitative Analyse auf Neutralfettkonzentrationen basiert bei markierten Fettsäuren auf der Bestimmung der Tritiumaktivität. Ohne Berücksichtigung der durch Tritiumwasser gemessenen Aktivität würden diese quantitativen Aussagen, besonders in wasserreichen Geweben oder Körperflüssigkeiten die Ergebnisse erheblich verfälschen.

Aus diesem Grunde erfolgte die Abtrennung von Tritiumwasser durch Gefriertrocknung von homogenisierten, aliquoten Organteilen. Das bei diesem Verfahren nicht abgetrennte molekulargebundene Wasser liegt im Bereich der normalen Fehlerbreiten bei radiochemischen Analysen.

Bei Tritium handelt es sich um einen Radionuklid, der unter Emission eines ß-Teilchens mit einer Maximalenergie (E_{max}) von 18 Kev (mittlere Energie $\bar{E}$ 5 Kev) in stabiles Helium ^3He zerfällt.

Diese niedrige ß-Energie erfordert entsprechend empfindliche Nachweisverfahren.

Hier bietet sich die Flüssigkeits-
szintillationsSpektrometrie an, bei
der Meßeffektivitäten für ^{3}H bis
zu 5o % erzielt werden können.

In der Flüssigkeitsspektrometrie
müssen die tritiumhaltigen organi-
schen Proben zur Aktivitätsbestim-
mung in eine lösliche Form gebracht
werden, die mit einem organischen
Lösungsmittel (Toluol, Dioxan) gut
mischbar ist.

In diesen organischen Lösungsmitteln
ist in optimaler Konzentration ein
organischer Szintillator gelöst,
der die von den ß-Teilchen abgege-
bene Strahlungsenergie zu einem ge-
wissen Prozentsatz in Licht umwan-
delt. Ein sekundärer Szintillator,
der diesen Szintillationslösungen
beigemischt ist, hat hier lediglich
die Aufgabe, das entstehende Licht
in optimale Wellenlängen für die
Photokathoden der Sekundärelektronen-
vervielfacher zu transformieren.

Zusätze von Fremdsubstanzen wie Alko-
hol, Wasser, Salze, Basen, Säuren usw.
zu solchen Flüssigsystemen absorbieren
ebenfalls Strahlungsenergie, die dann
in chemische Energie bzw. Wärme umge-
wandelt wird. Diese Energie geht da-
mit dem eigentlichen Szintillations-
prozeß verloren und führt zu ent-
sprechend geringerer Aktivitätsaus-
beute. Die Aufbereitung organischer

Stoffe für die Flüssigkeitsszintillationsspektrometrie bringt solche Störsubstanzen immer in die Aktivitätsanalyse ein, so daß die hierdurch entstehenden sogenannten Löscheffekte bestimmt und durch entsprechende Maßnahmen korrigiert werden müssen.

2. Markierung der Fettemulsion

Zur Injektion wurden Lipofundin S (Firma Braun,Melsungen) verwandt. Mehr als 5o % der Fette dieser Emulsion bestehen aus Triolein, Deshalb wurden 1oo ml Lipofundin S mit 15 mCi Glycerintrioleat (9, 1o ^{3}H) in einem Emulgator aufbereitet.

Die markierte Lösung wurde anschließend sterilisiert. Die spezifische Aktivität betrug 1oo µCi/ml Lipofundin S.

Lipofundin S

Sojaöl frakt.	2oo,o
Sojaphosphatid frakt.	15,o
Xylit	5o,o
Aqua pro injectione ad	1.ooo,o

3. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen erfolgten an männlichen Ratten (Wistar) mit einem Durchschnittsgewicht von 2oo g (18o bis 22o g) in Gruppen zu je 8 Tieren.

Nach normaler Ernährung wurde bei einer Versuchsgruppe eine akute urämische Acidose hervorgerufen, indem in Äther-Narkose eine linksseitige Nephrektomie und eine gleichzeitige rechtsseitige Ureterligatur vorgenommen wurde. Bei der Kontrollgruppe wurde eine Scheinlaparotomie durchgeführt. Bei Nahrungskarenz wurde 26 Stunden nach dem Eingriff die Fettinjektion in die freigelegte Oberschenkelvene vorgenommen. Wir benutzten dazu die oben erwähnte tritiummarkierte Emulsion. Nach Tötung der Tiere durch Dekapitation 3o, 6o, 12o, 24o min. nach Applikation der Fettemulsion wurde in den Organen Leber, Lunge, Milz, Gehirn, sowie im Serum die auf die freien Fettsäuren bezogene Radioaktivität bestimmt.

4. Probenaufbereitung

Die entnommenen Organe wurden homogenisiert, aliquote T e ile (ca. 5o mg Frischgewicht) wurden auf Filterpapier eingewogen und zur Abtrennung von Tritiumwasser 12 bis 16 Stunden gefriergetrocknet. (Gefriertrocknungsanlage, Firma Leybold GT 2) . Die Proben wurden in Platinnetze eingebracht, die an Schliffstopfen eingeschmolzen waren. Die Verbrennung erfolgte in 1 l Rundkolben mit einem angeschmolzenen Stutzen zur

Vorlage von Absorptionsmitteln. Als Absorptionslösung wurden 1o ml Methanol eingefüllt, das in Acetontrockeneisgemisch gekühlt wurde. Die Rundkolben wurden mit Sauerstoff gespült und die Organproben in den Platinnetzen nach Zündung über eine Lunte in dem durch Schliffstopfen fest verschlossenen System zum Tritiumwasser verbrannt. Um Tritiumwasserniederschläge auf der Kolbeninnenwand abzuspülen, rotierten die Kolben um ihre Zentralachse über einen Zeitraum von 2o Minuten auf entsprechenden Rotationsmaschinen (6o U/min.).

5 ml dieser Absorptionslösung wurden mit 1o ml Szintillationslösung (5 g Omnifluor " / 1 Toluol) versetzt und zur Radioaktivitätsbestimmung gebracht. o,1 ml Serum und 3o - 5o mg Homogenat des Gehirns wurden direkt in Meßgläschen gebracht, gefriergetrocknet und nach Lösen in o,5 ml der quarternären Ammoniumbase (1 molare Lösung in Methanol) Hyamin bei + 4o Grad C. im Trockenschrank bis zur komplexen Lösung aufbewahrt. Anschließend wurden die Proben mit 15 ml einer Szintillationslösung (5 g Omnifluor + 2oo ml Äthanol + Toluol ad 1.ooo ml) versetzt.

" Firma NEN, Dreieichenhain

5. Aktivitätsbestimmung

Die Radioaktivitätsbestimmungen erfolgten in einem Dreikanalflüssigkeitsszintillationsspektrometer (Firma Packard, Modell 33 8o) mit automatischer Korrektur des Quencheffektes über External Standard (Radium-Ameritiumquelle) und Computerisierung.

Das Gerät wurde mit Internal Standard ^{3}H (Toluol) für die in Frage kommenden Quenchbereiche geeicht. Die programmierte Eichung wurde im Verlauf der Untersuchungen mehrfach durch Internal-Standard-Messungen überprüft. Die Datenausgabe erfolgte über Teletype Fernschreiber in dpm (Zerfälle/min.) mit gleichzeitiger Angabe der Standardabweichungen des Meßergebnisses für die vorgewählte Zählzeit. Die Meßzeiten wurden so gewählt, daß die Standardabweichung der Einzelmessung unter $\pm$ 3 % lag. Die mit normalen Laborlösungen ermittelten Leerwerte wurden dem Gerät eingegeben und automatisch von jeder Probe abgezogen.

6. Auswertung der Ergebnisse

Die Analysen der einzelnen Proben wurden mit 3 Parallelen durchgeführt. Nach Probenaufbereitung und Aktivitätsbestimmung wurden die Einzelergebnisse auf spezifische

Aktivität (spez. Akt.) (dpm/g bzw. ml Organ) umgerechnet. Dann wurden die Mittelwerte bestimmt.

Aus den spezifischen Aktivitäten wurden die relative spezifische Aktivität (rel. spez. Akt.) in % nach folgender Formel berechnet:

$$\text{rel.spez.Akt. in \%} = \frac{\text{spez.Akt. (dpm/g Organ)} \times \text{Gew.d.Tieres (g)} \times 100}{\text{appl. Aktivität (dpm)}}$$

Diese Umrechnung hat folgende Vorteile:

1. Unterschiedliche Tiergewichte werden ausgeglichen. Dabei muß allerdings von der Voraussetzung ausgegangen werden, daß die Proportionen zwischen Gesamtkörpergewicht und Organgewicht gleich bleiben.

2. Unterschiedliche Applikationsdosen werden ebenfalls ausgeglichen. Wie aus der Formel ersichtlich wird, entsprechen 100 % relativerspezifischer Aktivität der durchschnittlich pro g Tier applizierten Dosis (mg bzw. ml/g). Die pro g Gewebe bzw. Serum ermittelten rel. spez. Aktivitäten in % ermöglichen auf Grund der Prozentangabe eine einfache, sofortige Umrechnung in die spezifischen Konzentrationen an ml Lipofundin S bzw. ml oder mg Neutralfett oder freie Fettsäure pro g Organ bzw. ml Serum.

Aus den Einzelwerten (rel.spez.Aktivität in %) der jeweiligen Tiergruppen wurden die Mittelwerte und zur statistischen Absicherung die mittleren Fehler des Einzelwertes und des Mittelwertes errechnet.

E = Summe der Einzelwerte

Mittelwert $M = \frac{E}{n}$

n = Anzahl der Einzelwerte

Standardabweichung des Einzelwertes $x = \pm\sqrt{\frac{r^2}{n-1}}$

r = Abweichung des Einzelwertes vom Mittelwert

Standardabweichung des Mittelwertes $\bar{x} = \pm\sqrt{\frac{r^2}{(n-1)\cdot n}} = \frac{x}{\pm\sqrt{n}}$

Vergleich zweier Mittelwerte:

Zur Beurteilung, wie weit der Unterschied der Mittelwerte M und M' zweier bekannter Meßreihen zufällig oder signifikant ist, wird der t Wert bestimmt.

$D = M - M'$

$x_D = \pm\sqrt{\bar{x}^2 + \bar{x}^2}$ $\quad x_D$ = Standardabweichung der Differenz D

$t = \frac{D}{x_D}$

(p) gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß der gefundene Unterschied der Mittelwerte lediglich auf Zufall beruht. (p) wird mit Hilfe des Frei-

heitsgrades $m = n + n' - 2$ aus der t-Tabelle entnommen. Eine biologische Signifikanz ist gegeben bei $p < 0{,}005$

7. Ermittlung des Basenüberschusses
Die Werte des Basenüberschusses wurden nach dem Astrupverfahren ermittelt:

Der Basenüberschuss ist die Säuremenge in mval, die zu einem Liter Vollblut gegeben werden muß, um unter Normalbedingungen (38°C, pH 7,40 P CO_2 40 mm Hg) eines normalen Bicarbonats (Standard-Bicarbonat) einzustellen. Eine pH-Senkung, d. h. ein Säureüberschuß wird als negativer Basenüberschuß (+ BE=Baseexcess) angegeben. Dieser Wert wird einem Nomogramm entnommen, welches auf Grund empirischer Werte in ein pH - log PCO_2 - Diagramm eingezeichnet ist.

Mit zwei Eichgasgemischen von unterschiedlichem PCO_2 wird das Blut ins Gleichgewicht gebracht und dann die beiden pH-Werte gemessen (pH_1 u pH_2). Aus diesen beiden Punkten wird eine Gerade konstruiert, deren Schnittpunkt mit der Skala den BE ergibt. (Normalwerte - 2,3 bis + 2,3 mval/l). (Mikro-Astrup-Apparatur, Firma Radiometer, Kopenhagen).

Tabelle 1 - 4 :

Spezifische Konzentrationen von ^{3}H Lipofundin S in Organen der Ratte zu verschiedenen Zeiten nach intravenöser Applikation von 2,5 ml/kg Körpergewicht in Prozent relativer spezifischer Aktivität. (1oo % = 2,5 ml/g Organ bzw. ml Serum). Mittelwerte (M) von 8 Tieren mit dem mittleren Fehler des Einzelwertes (X) und des Mittelwertes ($\bar{X}$).

Tabelle 1 3o Minuten p.A.

	rel. spez. Aktivität in %					
	Kontrolle (n = 8)			Urämie (n = 8)		
	M	X	$\bar{X}$	M	X	$\bar{X}$
Leber	824, 4	± 1o4, 6	± 36,96	59, 3	± 27, o	± 9,56
Lunge	1o5, 5	± 7, 7	± 2,73	13, 7	± 4, 1	± 1,44
Milz	653, 4	± 88, 2	± 31,19	11, 9	± 3, 3	± 1,16
Gehirn	9, 1	± 1, 4	± o, 5	6, 6	± 2, 2	± o,78
Serum	152, 4	± 29, 2	± 1o,31	288, 8	± 91, 9	± 31, 5

Tabelle 2 1 Stunde p.A.

rel. spez. Aktivität in %

	Kontrolle (n = 8)			Urämie (n = 8)		
	M	X	$\bar{X}$	M	X	$\bar{X}$
Leber	732, 3	± 77, 6	± 27, 4	54o, 9	± 135, 2	± 47,81
Lunge	9o, 1	± 9, 2	± 3,22	74, 7	± 12, 1	± 4,29
Milz	248, o	± 54, 7	± 19,35	4o9, 6	± 12o, 5	± 42,58
Gehirn	6, 1	± o, 6	± o,22	8, 9	± 1, 1	± o, 4
Serum	34, 7	± 6, 2	± 2,18	1o4, 7	± 39, 9	± 14,12

Tabelle 3 2 Stunden p.A.

rel. spez. Aktivität in %

	Kontrolle (n = 8)			Urämie (n = 8)		
	M	X	$\bar{X}$	M	X	$\bar{X}$
Leber	8oo, 2	± 144, 5	± 51,o7	558, 9	± 12o, 1	± 42,47
Lunge	1o1, 3	± 25, 6	± 9,o4	75, o	± 16, 8	± 5,94
Milz	136, 4	± 36, 9	± 13,o3	188, 4	± 25, 9	± 9,16
Gehirn	5, 9	± o, 7	± o,24	8, 8	± 1, 1	± o, 4
Serum	23, 4	± 13, 2	± 4,65	41, 5	± 11, 5	± 4,o5

Tabelle 4 4 Stunden p.A.

rel. spez. Aktivität in %

Kontrolle (n = 8)

	M	X	$\bar{X}$	M	X	$\bar{X}$
Leber	195, 9	± 35, 8	± 12,64	265, 1	± 42, 3	± 14,96
Lunge	52, 8	± 5, 9	± 2,o8	56, 7	± 7, 3	± 2,57
Milz	97, o	± 26, 5	± 9,35	123, 6	± 15, 5	± 5,46
Gehirn	7, 5	± 1, o	± o,34	8, 7	± o, 5	± o,18
Serum	9, 4	± 1, o	± o,36	19, 6	± 3, 6	± 1,26

IV. Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen, die im Folgenden wiedergegeben werden, sind in den Tabellen 1 - 4 als spezifische Konzentration an markierten Fettemulsionen in den einzelnen analysierten Organen zu den verschiedenen Zeiten p.A. niedergelegt.
Die Analyse der Säure-Basenkonzentration ergab bei den urämischen Tieren ein mittleren Basendefizit von -11,o mäq/l, bei den Kontrolltieren einen Wert von + o,5 mäq/l. Der Harnstoff war bei dieser künstlich erzeugten, akuten Niereninsuffizienz nach 26 Stunden auf 288 mg% angestiegen.
Die Ergebnisse 3o Minuten nach Injektion

von 2,5 ml Lipofundin S/kg Körpergewicht sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Zu diesem Zeitpunkt liegen die spezifischen Konzentrationen in Leber, Lunge und Milz bei den Kontrolltieren um ein Vielfaches höher als bei den Tieren mit Urämie. Die Organe der Normaltiere zeigen 13-fach (Leber), 7-fach (Lunge), und sogar 6o-fach (Milz) höhere Konzentrationen. Diese Unterschiede zwischen den beiden Gruppen lassen sich statistisch sehr deutlich absichern (3 Sigma) und sind biologisch hoch signifikant $p < o,oo1$.

Die Serum-Konzentrationen liegen dagegen bei den urämischen Tieren etwa doppelt so hoch wie bei den Normaltieren (288,8 : 152,4). Eine statistische Sicherung kann hier nur durch den mittleren Fehler des Mittelwertes erfolgen.

Die gefundenen Unterschiede erweisen sich jedoch als biologisch signifikant ($p < o,oo2$).

Im Gehirn ist abgesehen von den auffallend niedrigen Konzentrationen (9,1 : 6,2 rel. spez. Akt.) gegenüber den anderen Organen eine Absicherung der Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchstieren nur durch den mittleren Fehler des Mittelwertes möglich, wobei eine biologische Signifikanz nicht vorhanden ist.

Bestimmung der Anreicherung in den einzelnen Organen:

Normaltiere:

Serum	152	Leber	824,4	1 : 5
Serum	152	Lunge	1o5,5	1 : o,9
Serum	152	Milz	653,4	1 : 4
Serum	152	Gehirn	9,1	

Urämische Tiere:

Serum	288,8	Leber	59,3	4,5 : 1
Serum	288,8	Lunge	13,7	22 : 1
Serum	288,8	Milz	11,9	26 : 1
Serum	288,8	Gehirn	6,6	

Während bei den Normaltieren eine Anreicherung in den einzelnen Organen (Leber 1:5, Milz 1:4) festgestellt werden kann, hat nur eine verzögerte Aufnahme in die Organe der urämischen Tiere stattgefunden. Die spezifischen Konzentrationen im Serum liegen um ein vielfaches höher als die Organwerte.
(Serum: Leber = 4,5 : 1 ,
Serum: Lunge =22 : 1 ,
Serum: Milz =26 : 1 .)

Die Ergebnisse der Untersuchung 1 Stunde p.A. sind in der Tabelle 2 wiedergegeben.
Nach diesem Zeitraum bleiben die spezifischen Konzentrationen in der Leber und Lunge bei den Normaltieren in etwa gleich hoch. Dem gegenüber kommt es zu den deutlichen Anstiegen bei den urämi-

schen Tieren, so daß nur noch stati - stische Absicherungen mit den mittleren Fehlern des Mittelwertes bei biologischer Signifikanz ($p < o,oo3$) erfolgen können. Auffällig ist, daß zu diesem Zeitpunkt die Milzkonzentration der Versuchstiere höher als die der Normaltiere ist.
Die Konzentration in den Gehirnen beider Gruppen bleibt in niedrigen Bereichen, wobei allerdings jetzt höhere relative spezifische Aktivitäten bei den urämischen Gruppen gemessen werden (Absicherung der Unterschiede durch den mittleren Fehler des Mittelwertes). $p < o,oo3$
Die Serumkonzentrationen fallen rasch ab. Dabei bleiben die Konzentrationen bei den urämischen Tieren signifikant höher.

Bestimmung der Anreicherung in den einzelnen Organen:

Normaltiere:

Serum	34,7	Leber	732,3	1 : 21
Serum	34,7	Lunge	9o,1	1 : 12
Serum	34,7	Milz	248,o	1 : 7
Serum	34,7	Gehirn	6,1	

Urämische Tiere:

Serum	1o4,7	Leber	5o4,9	1 : 5
Serum	1o4,7	Lunge	74,7	
Serum	1o4,7	Milz	4o9,6	1 : 4
Serum	1o4,7	Gehirn	8,1	

Die Anreicherung in den Organen liegt bei den Normaltieren immer noch höher als diejenige der urämischen Gruppe. Während bei den Vergleichstieren Werte bis 1 : 21 Lunge, 1 : 7 Milz erreicht werden, liegen die Ergebnisse der nephrektomierten Tiere maximal bei 1 : 5.

Bei den Normaltieren fällt zu diesem Zeitpunkt ein Anreicherungsanstieg der Lunge auf, der den Milzwert übersteigt.

Die Ergebnisse 2 Stunden p.A. sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Nach 2 Stunden gleichen sich die Konzentrationen in Leber, Lunge, Milz und Serum immer mehr an. Während immer noch höhere Konzentrationen in Leber und Lunge bei den Normaltieren gemessen werden können, werden höhere spezifische Konzentrationen in Milz, Gehirn (1 Sigma) und Serum bei den Versuchsgruppen gefunden (Statistische Absicherung mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes bei biologischer Signifikanz ($p < 0{,}004$)).

Bestimmung der Anreicherung in den einzelnen Organen:

<u>Normaltiere:</u>

Serum	23,4	Leber	800,2	1 : 35
Serum	23.4	Lunge	101,3	1 : 4
Serum	23,4	Milz	136,4	1 : 6
Serum	23,4	Gehirn	5,9	

Urämische Tiere:

Serum	41,5	Leber	558,9	1 : 13
Serum	41,5	Lunge	75,o	1 : 2
Serum	41,5	Milz	188,4	1 : 4
Serum	41,5	Gehirn		

Die Ergebnisse 4 Stunden post Applikation sind in der Tabelle 4 zusammengefaßt.
Wegen eines verzögerten Abfalls der spezifischen Konzentrationen in den Organen Leber, Lunge und Milz werden nach 4 Stunden auch in diesem Gewebe höhere relative spezifische Aktivitäten gemessen als in denjenigen der Vergleichstiere. Diese Ergebnisse sind statistisch mit den mittleren Fehlern des Mittelwertes abzusichern bei biologischer Signifikanz ($p < 0{,}004$).
Die spezifischen Aktivitäten im Gehirn haben sich gegenüber den 2-Stunden-Ergebnissen kaum verändert.
Statistisch mit dem mittleren Fehler des Einzelwertes abgesichert (2 Sigma), liegen die Serum Konzentrationen im urämischen Zustand höher als bei den Normaltieren (Biologische Signifikanz $p < 0{,}001$).

Bestimmung der Anreicherung in den einzelnen Organen:
Wie bei allen vorangegangenen Vergleichen liegen die Anreicherungswerte bei den Normaltieren höher als bei den nephrektomierten Tieren. Die Anreicherung

nahm im Vergleich zu den 2-Stunden-Werten in den der urämischen Tiere zu.

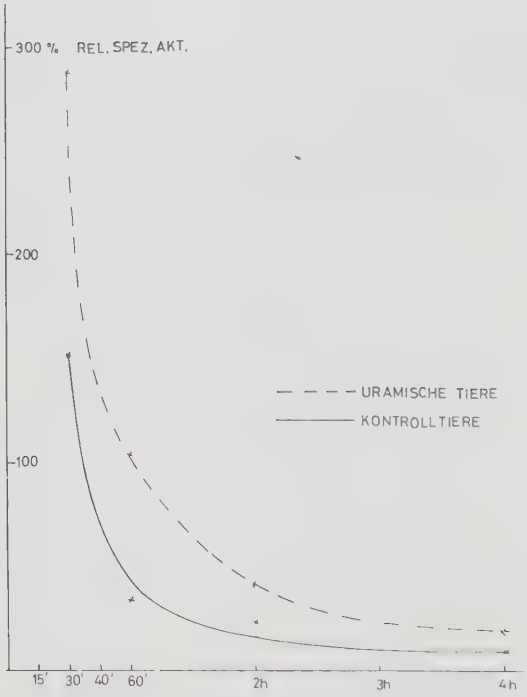
Normaltiere:

Serum	9,4	Leber	195,9	1 : 2o
Serum	9,4	Lunge	52,8	1 : 5
Serum	9,4	Milz	97,o	1 : 1o
Serum	9,4	Gehirn	7,5	

Urämische Tiere:

Serum	19,6	Leber	265,1	1 : 13
Serum	19,6	Lunge	56,7	1 : 3
Serum	19,6	Milz	123,6	1 : 6
Serum	19,6	Gehirn	8,7	

Abbildung 1


300 % REL. SPEZ. AKT.
200
100
URAMISCHE TIERE
KONTROLLTIERE
15'
30'
40'
60'
2h
3h
4h

Rel. Spez. Akt. ----- Urämische Tiere
——— Kontrolltiere

Abbildung 2

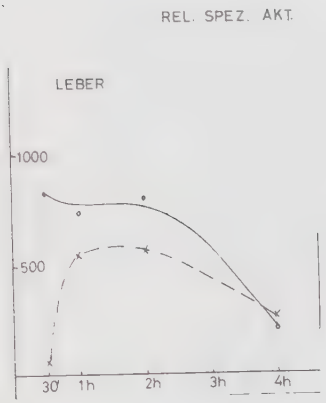


Abbildung 3

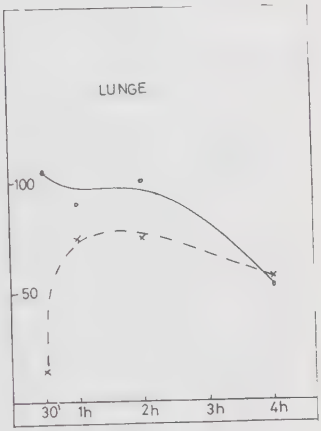


Abbildung 4

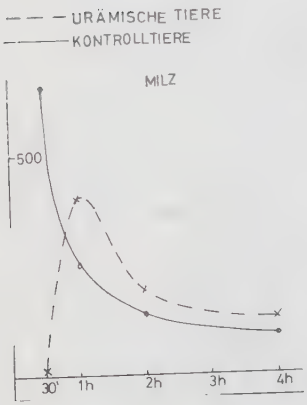
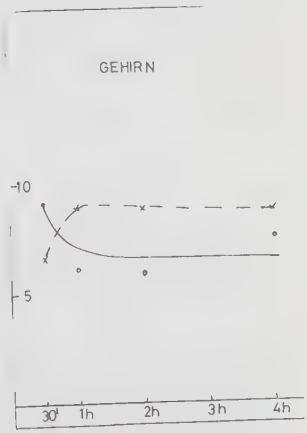


Abbildung 5



Betrachtet man die spezifischen Konzentrationen in den einzelnen Organen über den gesamten Untersuchungszeitraum von 4 Stunden, so lassen sich folgende Aussagen machen (Abb. 1-5).

Serum: (Abb. 1)

Die Serumkonzentrationen nehmen bei beiden Gruppen im Verlauf der Untersuchungen ständig ab. Dabei ist auffällig, daß bei den urämischen Tieren die spezifischen Konzentrationen im Serum etwa um den Faktor 2 höher liegen als bei den Normaltieren. Diese Unterschiede sind zu allen Untersuchungszeiträumen biologisch signifikant. Während die Maximalwerte bei den Kontrolltieren nach 6o Minuten bereits auf ca. 1/5, nach 12o Min. auf etwa 1/7 und nach 4 Stunden auf 1/16 absinken, nehmen die spez. Konzentrationen im Serum der urämischen Tiere auf ca. 1/2 nach 1 Stunde, ca. 1/7 nach 2 Stunden und ca. 1/14 nach 24o Minuten ab.

Leber: (Abb. 2)

Extrem hohe Konzentrationen finden sich bei der Untersuchung der Leber von Normaltieren. (Bis zu 2 Stunden etwa 8oo % rel. spez. Akt.) Erst nach 4 Stunden sinken diese Konzentrationen auf 195,9 % ab, also etwa auf das Doppelte der durchschnitt-

lich pro Gramm Tier applizierten Dosis. Die urämische Gruppe erreicht nie eine so hohe spezifische Konzentration. Auffällig ist die niedrige Konzentration (59,3 %) nach 3o Minuten. Nach 1 bis 2 Stunden gleichen sich die Konzentrationen in dem Organ der urämischen Tiere denjenigen der Kontrolltiere an. Der Abfall der urämischen Kurve ist nicht so steil wie der der Normaltiere, so daß es kurz vor Ende der 4. Stunde zur Überschneidung kommt. (rel. spez. Akt. der urämischen Tiere 265 %).

Lunge: (Abb. 3)

Sehr ähnliche Kurvenverläufe wie bei der Leber finden sich bei den Konzentrationen der Lunge. Den anfänglich hohen Konzentrationen in der Lunge der Normaltiere stehen niedrige der urämischen Versuchsgruppen gegenüber. 1 und 2 Stundenkonzentrationen laufen in etwa parallel. Geringe Abfälle der Kurven bei den urämischen Tieren führen zur Überschneidung nach etwa 4 Stunden.

Milz: (Abb. 4)

Auffällige Konzentrationsunterschiede zwischen beiden Tiergruppen finden sich nach 3o Minuten in der

Milz. Die Konzentrationen fallen bei den Tieren der Kontrollgruppen bis zur 2. Stunde relativ schnell und bis zur 4. Stunde etwas verzögert ab.
Bei den urämischen Tieren liegt das Maximum der Konzentration bei 1 Stunde und fällt dann vergleichbar mit den Kontrolltieren bei höheren relativen spezifischen Aktivitäten bis zur 4. Stunde etwa parallel ab.

Gehirn: (Abb. 5)

Die spezifischen Konzentrationen im Gehirn liegen relativ niedrig. Während es bei den Normaltieren bei anfänglichen Konzentrationen von 9,1 % zum Abfall der Kurve auf etwa 6 % nach 1 Stunde kommt, steigt die Konzentration der urämischen Versuchsgruppe von etwa 6 % auf ca. 9 % an. Von der ersten Stunde bis zur 4. Stunde laufen die Kurven parallel, ohne einen erkennbaren Konzentrationsabfall zu zeigen.

Zusammenfassend führten unsere Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen:

Nach intravenoser Applikation von 2,5 ml Lipofundin S/kg Körpergewicht zeigt sich ein paralleler Verlauf der Plasmaklärung der Kontrollgruppe mit der der Tiere mit

urämischer Acidose. Zu allen Untersuchungszeitpunkten ist jedoch die spezifische Konzentration im Plasma der Versuchstiere etwa doppelt so hoch, wie es bei den Kontrolltieren der Fall war. Entsprechend dieser verminderten Plasmaklärung zeigt sich in den untersuchten Organen eine auffällig niedrige Konzentration der markierten Fette im Vergleich zu den Kontrolltieren. (bis zu 1 Stunde)
Eine Anpassung der spezifischen Konzentration in den Organen beider Gruppen zeigt sich erst nach einer bzw. 2 Stunden p.A., bedingt durch einen Abfall bei den Kontrolltieren und einem Anstieg dieser Konzentrationen bei den urämischen Tieren, der zu einem späten Maximum erst 1 bzw. 2 Stunden nach Applikation führt.
Bis zur 4. Stunde fallen dann diese Konzentrationen bei beiden Gruppen etwa parallel ab.
Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß die verminderte Plasmaklärung auf einen verzögerten Einstrom des exogenen Fettes in die Gewebe zurückgeführt werden kann.

Diskussion

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß bei den urämischen Tieren mit wesentlich erhöhten Serumkonzentrationen gegenüber den Kontrolltieren ein verzögerter Einstrom der injizierten Fette in die Gewebe angenommen werden muß. Bei den scheinoperierten Tieren werden in Milz und Leber nach 3o Minuten signifikant höhere Maximalwerte gemessen als bei den urämischen Tieren. Bei den letzteren steigen die Anreicherungsfaktoren gegenüber dem Serum bis zur 4. Stunde konstant an, erreichen aber nie die Anreicherungswerte der Kontrollgruppe.
Auch die spezifischen Konzentrationen in allen Organen liegen bei der Versuchsgruppe nach 4 Stunden höher als bei den Normaltieren. Dies alles weist nicht nur auf eine anfänglich verminderte Aufnahme, sondern auch auf eine verzögerte Utilisation hin.

Ferner ist eine Beziehung zwischen Säure-Basenhaushalt auf der einen Seite und Klärung und Utilisation auf der anderen Seite augenscheinlich. Außerdem gibt es fundierte Ergebnisse von Autoren (3, 27, 39, 8o-82,), die sich mit dem Einfluß der Plasma-pH-Veränderung auf den Fettstoffwechsel beschäftigen.

Um als alleinigen Einfluß auf Veränderung der Fettklärung und Utilisation den Säure-Basenhaushalt verantwortlich machen zu können, müssen Faktoren, die ebenfalls den Fettstoffwechsel beeinflussen, wie Transport, Klärmechanismus, verwendete Infusionslösung, Ernährung und hormonelle Lage unter diesem Gesichtspunkt diskutiert werden.
Es sei hier kurz der Einfluß dieser Parameter skizziert.
Der Transport der Lipide spielt eine wesentliche Rolle für deren Einstrom in die einzelnen Gewebe. BERG, SCHETTLER et al. fanden, daß die 2 Lipoproteide für den Fettransport offenbar die größte Bedeutung haben. Nach parenteraler Fettzufuhr kam es nämlich bei ihren Versuchen zu einer starken Zunahme dieser Lipoproteidfraktion.
SCHWARTZKOPF steigerte die Zufuhr der applizierten Fettmenge ständig, um zu sehen, ob die Proteinbindung für Fette erschöpflich ist. Er stellte fest, daß bei bestimmten Fettmengen die Transportkapazität, d. h. die Fähigkeit, Lipide durch Protein zu binden, überschritten werden kann. Unter diesen Bedingungen soll die elektrophoretisch nicht wandernde Komponente, die Chylomikronen, ansteigen. Es wurde daraus der Schluß gezogen, daß diese überschüssigen Fette wie Fremdkörper behandelt werden und am schnellsten aus der Blutbahn in die Gewebe abströmen.

Eine verlängerte Verweildauer, d. h. eine verlängerte Halbwertszeit der Plasmaklärung, kann trotz normalem Transportvermögen dann auftreten, wenn die Aufnahmekapazität der Gewebe erschöpft ist, d. h., daß auch im Gewebe ein maximaler Wert der Aufnahme gegeben ist. SCHWARTZKOPF und SCHÖN kommen aus diesen Gründen unabhängig voneinander zu dem Schluß, daß pro Stunde maximal 2 - 5 g Fett beim erwachsenen Patienten infundiert werden sollen, wobei die tägliche Gesamtdosis nicht über 1oo g liegen dürfte.
Eine Aussage über den von den oben angeführten Autoren beschriebenen Mechanismus kann mit unseren Untersuchungen nicht erfolgen, da nur eine einmalige Injektion durchgeführt wurde. Bei unserer Injektion lag die Dosis aus Gründen des Radioaktivitätsnachweises ausgesprochen hoch, doch basieren die von uns gefundenen Unterschiede in Plasmaklärung und spezifischer Organkonzentration für die Versuchs- wie auch die Kontrollgruppe auf gleichen Versuchsbedingungen, so daß der Einfluß des Transportmechanismus bei beiden Tiergruppen identisch sein muß.

Bezüglich des Parameters, der Klärung exogener Fette, liegen Untersuchungen verschiedener Autoren vor.

Nach Arbeiten von HALLBERG, CARLSON und RODBELL sollen nämlich künstliche Fettpartikel von 1 - 2µ Größe im Plasma nicht von einem Eiweißmantel und Phosphatiden umgeben werden, wie es bei physiologischen Fettpartikeln, den Chylomikronen, der Fall ist. Eine verminderte Klärgeschwindigkeit resultierte aber daraus nicht. Triglyceride sowie Emulsionspartikel, die vorher hydrolytisch gespalten wurden, werden in verschiedene Organe (Leber, Lunge, Milz, Muskulatur, Fettgewebe usw.) je nach Ernährungslage aufgenommen (1o, 11) nach RAPPOPORT. Der weitere Abbau der Neutralfette in der Zelle erfolgt mit Hilfe von Lipasen. Die Untersuchungen der oben genannten Autoren lassen den Schluß zu, daß Klärung und Klärgeschwindigkeit von exogenen Fetten unter der Voraussetzung von optimaler Größe der Emulsionspartikel sich qualitativ und quantitativ gleich zu endogenen Fetten verhalten. Die von uns verwandte Fettemulsion genügt in optimaler Weise den geschilderten Anforderungen, die bei einer exogenen Lipidzufuhr berücksichtigt werden müssen. Sekundäreffekte nach Zufuhr exogener Lipide wurden den jeweiligen Fettinfusionslösungen zugeschrieben, wobei besonders die Veränderung des Säure-Basenhaushaltes eine

herausragende Rolle spielen soll (68, 83,).
Während der Gabe von Fettinfusionen kommt es wegen des niedrigen pH-Wertes der Lösung zu einer Veränderung des Säure-Basenhaushaltes. Die genannten drei Autoren stellten eine deutliche metabolische Acidose fest, konnten aber keine signifikante Veränderung des Standardbicarbonats feststellen. Das Gegenteil, nämlich daß keine Veränderung des Säure-Basenhaushaltes nach Fettinfusion entsteht, wurde von EDGREN, WRETLIND, BOZIAN et al. festgestellt. VÖRTMANN fand, daß das Standardbicarbonat während der Fettzufuhr abfällt, um sich danach schnell wieder zu normalisieren. Er führt diese Ergebnisse auf den Verdünnungseffekt, die sogenannte "dilution acidosis" zurück. Wir kamen zu der Überzeugung, daß diese Veränderungen des Standardbicarbonats, die allein während der Infusion registriert wurde, keine Verfälschung unserer Ergebnisse herbeiführen können.
Die von uns verwandte Partikelgröße von 1µ entsprechen den heutigen Vorstellungen, daß nur 1µ große Teilchen keine Aggregation und Embolie hervorrufen. Diese Erscheinungen wurden zu Beginn der Infusionstherapie bei Teilchengrößen über4µ beobachtet (28). Eine Vergrößerung

der Teilchen in den Emulsionen führte zu einer Verlangsamung der Verwertung im Stoffwechsel (28). Die veratmete Menge an ^{14}C markierten Fetten, nachgewiesen durch $^{14}CO_2$ der ausgeatmeten Luft, war zwar bei großtropfigen Emulsionen nur wenig geringer als bei kleintropfigen, histologisch fanden sich aber bei den großtropfigen Infusionen in den Kapillaren Fettröpfchen, die zu Blutstauung und Ruptur führten. Die spezifischen Radioaktivitätskonzentrationen lagen nach 23 Stunden doppelt so hoch wie bei den Tieren, denen kleine Infusionspartikel verabreicht worden waren. Auch von SCHÖN wurde bestätigt, daß nur Fettröpfchen von 1μ Größe ohne nennenswerte Schwierigkeiten vertragen werden. Das von uns verwandte Lipofundin S genügt diesen Anforderungen.

Die Ernährung spielt in vielen Untersuchungen als verändernder Faktor für Fettklärung und -utilisation eine wesentliche Rolle. Der Hunger hat entscheidenden Einfluß auf Fettaufnahme einzelner Organe sowie auf die Fettmobilisation. Bei Nahrungsmangel werden Körperfette in den Gewebszellen hydrolytisch in Glycerin und freie Fettsäuren gespalten. LÖFFLER fand, daß diese freien Fettsäuren an Albumin gebunden und von der Leber um- und abgebaut werden. Eine Zufuhr von Fetten im Hungerzu-

stand untersuchten BRAGDON und GARDON, sowie SOMMERKAMP. Während hungernde Ratten einen großen Teil des injizierten Fettes in die Leber aufnahmen, wurde der größte Teil der Emulsion bei kohlehydratgefütterten Tiere im Fettgewebe abgelagert. Nach SOMMERKAMP und VÖRTMANN vermindert der Hungerzustand die Plasmaklärung der exogen zugeführten Lipide. Da sowohl die urämischen, als auch die Normaltiere nach Nephrektomie und Scheinoperation keine Nahrung mehr erhielten, waren gleiche Versuchsbedingungen geschaffen.
Von wesentlichem Einfluß auf den Fettstoffwechsel sind einige Hormone, besonders solche der Schilddrüse, des Pankreas, der Nebennieren und der Gonaden.
Während Geschlechtshormone bei unseren Versuchsreihen wegen der Verwendung von nur männlichen Tieren nicht ins Gewicht fielen, sind die Einflüsse der Schilddrüsen - und der Nebennierenhormone nicht exakt abgrenzbar. So ist bekannt, daß bei schweren Belastungen beide innere Drüsen vermehrt ihre Hormone ausschütten. Während Thyroxin und Trijodthyronin die Gesamtlipide durch erhöhten Umsatz erniedrigen, konnte nachgewiesen werden (14), daß Hormone der Nebenniere, vorwiegend Nora-

drenalin, zu einer Mobilisation der Lipide aus den Fettgeweben führt. Es kommt zum Abstieg der freien Fettsäuren bis zum 6-fachen Anfangswert, ferner kannes zum Triglyceridanstieg in der Leber kommen. Die bei diesen Versuchsreihen festgestellten Abnahmen der Plasmaproteine weisen auf deren Aufgabe als Transportmittel hin. Glucocorticoide bewirken ebenfalls nach RAPPOPORT eine Steigerung des Fettabbaues.
Zusammenfassend läßt sich folgendes über die Parameter, die unsere Versuchsreihen beeinflussen, sagen: Klärmechanismus, angewandte Infusionslösung und Ernährung verändern wegen ihres geringen Einflusses, wegen ihrer physikalischen Beschaffenheit und wegen gleicher Ernährungsbedingungen für beide Versuchsgruppen die Ergebnisse kaum. Allerdings konnten Funktionsunterschiede der Schilddrüse, sowie auch der Nebenniere nicht ausgeschlossen werden.

Säure-Basenhaushalt

In der Literatur sind nur wenige Arbeiten zu finden, die sich mit der Utilisation und Plasmaklärung von infundierten Fettemulsionen bei gestörtem Säure-Basenhaushalt beschäftigen. Ein veränderter Säure-Basenhaushalt muß aber unbedingt mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen in Zusammenhang gebracht werden. Einige Untersuchungen

über den Stoffwechsel von körpereigenen Fetten bei verändertem pH-Wert können hier angeführt werden, zumal der Metabolismus exogener Fette nicht allein für sich betrachtet, sondern im Zusammenhang mit der völlig gestörten Stoffwechsellage bei Niereninsuffizienzen gesehen werden muß. Die bei unseren Untersuchungen gefundene verzögerte Plasmaklärung bei den Tieren mit renaler Azidose ist also nicht allein auf diese eine Ursache zurückzuführen, sondern multifaktoriell. Ursachen für die Verzögerung werden von einigen Autoren ihrer Bedeutung nach verschieden schwer bewertet. So wird von der Arbeitsgruppe um SOMMERKAMP die Mobilisation von endogenem Fett aus dem Fettdepot angeführt, die dann zusammen mit den exogen applizierten Dosen von Fettemulsionen eine Überschreitung der Klärkapazität der Leber hervorruft. Die geschilderten Freisetzungen von aus den Fettgeweben abgegebenen freien Fettsäuren bei Azidose werden von BALO und LONGMORE beobachtet. Die Erklärung dieses Phänomens gaben DARBY und WATTS, MORRIS und MILLAR. Sie postulierten eine Freisetzung von NN-Hormonen, die neben einem kohlehydratabbauenden gleichzeitig einen gesteigerten lipolytischen Effekt haben. Eine Katecholamininfusion (besonders Noradrenalin) führt zu höherem Normalwert der freien Fettsäuren (13). Dabei

wurden neben dieser Hyperlipämie, Fettablagerungen in den parenchymatösen Organen und Zeichen der Fettembolie gefunden. Der Hauptfaktor, der angeblich verantwortlich für den Anstieg von unveresterten Fettsäuren ist, ist ähnlich dem Postheparinklärfaktor (Lipoproteidlipase) oder mit diesem identisch (38). Hingegen wird vermutet (77),daß eine Gewebslipase die Depottriglyceride in Glycerin und freie Fettsäuren spaltet. Diese unterschiedlich geschilderten Mobilisationsvorgänge können aber nicht von den von beiden Autoren beschriebenen Anstiegen der freien Fettsäuren ablenken, wenn auch ein Teil derselben mit Glycerophosphat im Gewebe erneut verestert wird (57). Der größte Teil jedoch wird in der Leber zu Lipoproteiden von sehr "geringer Dichte" umgebaut und wieder in die Zirkulation eingebracht. Bei der Lipolyse von en genem Fett während einer pH-Erniedrigung wird eine weitere Verschlechterung des Säure-Basenhaushaltes beschrieben. Jedes gespaltene Triglyceridmolekül liefert danach 1 Molekül Glycerin und 3 freie Fettsäuren, die während ihres Transportes im Blut an Albumin gebunden drei H-Ionen freisetzen können, weil diese an der Methylgruppe erfolgt (66).
Wie stark die Überschneidung von Mobilisation von endogenem Fett und Transportmöglichkeit bei Azidose ist, zeigten Untersuchungen von GORDON. Bei sinkendem pH nimmt nämlich die Bindungsfähigkeit des Albumins für freie Fettsäuren ab, so

nicht nur die bei Niereninsuffizienz bekannte Albuminverminderung, sondern auch deren Transporteinschränkung eine Verlagerung der freien Fettsäuren vom Fettgewebe zur Leber limitieren kann. Außer dem zugunsten der Leber verschobenen Fettstoffwechsel muß eine Transportstörung ins Zellinnere bei pH-Verminderung diskutiert werden (63). Ein von REICHL beschriebener negativer Einfluß auf die Funkton der Mitochondrien müßte ebenfalls zum Anstieg der Serumlipide führen.

Sowohl die Mobilisation von endogenem Fett wie auch eine Transporteinschränkung der Lipide führen also zu einem Fettanstieg im Serum. Die in der Hungerazidose (79, 81, 82) vorhandene Blockierung der Fettdepots für die Fettaufnahme wird überwiegend durch vermehrte Leberleistung ausgeglichen. In der renalen Azidose ist aber die Funktion der Leber beeinträchtigt, so daß diese Einschränkung, die endogene Fettmobilisation, die Erschöpfung der Transportkapazität und die applizierte Fettdosis ausreichen können, die Leistungsfähigkeit der Leber zu übersteigen. Als Beweis von Überschneidung der endogenen Fettmobilisation und der exogenen Fette wird von VÖRTMANN angeführt, daß es nach Beendigung der Infusion zu einem weiteren Anstieg der Serumfettkonzentrationen kommt. In diesem Sinn sind auch unsere Auswertungen verglichen mit den Ergebnissen von HUPE, zu bewerten. Während HUPE histologisch Zeichen einer Fettembolisierung in der Lunge nach

i.v. Applikation von Fettemulsionen bei azidotischen Tieren nachweisen konnte, liegen unsere spezifischen Konzentrationen applizierter Fette weit niedriger, so daß diese Embolisierung nur durch Entemulgierung der endogenen Fette verständlich ist.

Von VÖRTMANN und NEUGEBAUER werden azidotische Fettmobilisation und Leberfunktionsüberlastung als wesentliche Ursachen der Hyperlipämie betrachtet. Ein Ausgleich der Azidose mit Hilfe von Puffern soll deshalb die Hyperlipämie wieder auf vertretbare Werte senken. Dieses Postulat ist im wesentlichen deshalb richtig, weil mit dieser Korrektur eine Veränderung der Wirksamkeit der Lipasen erreicht wird. Die größte Wirksamkeit der intrazellulären Lipoproteidlipase liegt bei pH 8,5 - 9 (48, 57). Wenn auch ihre Bedeutung bei der Aufnahme von Triglyceriden ins Gewebe gering sein soll (65), so ist ihre Funktion in den Geweben (Herz, Gehirn), die ihre wesentliche Energie aus Fetten beziehen, doch unerläßlich (7). Während die Aktivität der Lipoproteidlipase im Fettgewebe im Hungerzustand herabgesetzt ist, steigt sie nämlich nach einer Fastenperiode von 4 Tagen um 1oo % im Herzmuskel. Für die exogene Fettklärung scheint der Lipoproteidlipase keine Bedeutung zuzukommen. RODBELL blockierte die Lipoproteidlipase durch Di-iso-propylfluorphosphat. Die Triglyceridaufnahme in die Gewebe war bei diesen Versuchsreihen nur gering vermindert. SOMMERKAMP, FREYER hin-

gegen schlossen eine Änderung der Aktivität dieses Enzyms durch Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes aus. Beide Ergebnisse zeigen, daß der extrazellulären Lipoproteidlipase keine entscheidende Bedeutung zur Fettklärung zukommt. Unter azidotischen Zuständen beschreiben TRINER und NAHES eine Lipolysehemmung. Ihre Ursache liegt in der Hemmung der Lipaseaktivität. Im Gegensatz zur pH-Unabhängigkeit dieses Enzyms steht die Aktivierung der Lipase über die säureempfindliche Adenocyklase. Auch der von vielen Autoren beschriebene, durch Heparingabe erreichte Lipämieabfall (77, 81), läßt sich bei einem pH unter 7,1 nicht mehr erzielen (37). Das bei so niedrigen Werten inaktive körpereigene Heparin kann nicht mehr die Plasmaklärung beschleunigen.
Als weitere Ursache für die verzögerte Plasmaklärung muß die gesamte veränderte Elektrolytsituation bei Nierenkranken gesehen werden. Hyperkaliämie und Dysproteinämie, die zu Zellfunktionsverlusten führen können, lassen Zweifel an der alleinigen Azidosekorrektur (80) zur Behebung der Hyperlipämie entstehen, wenn auch die enzymatischen Störungen pH-Abhängigkeit zeigen.
Die bei unseren Versuchen deutlichst verzögerte Plasmaklärung ist Ausdruck einer verzögerten Aufnahme in die Gewebe ($p \leq 0{,}001$). Die Tendenz zur verzögerten Utilisation der Fette (39) war

ja auch schon bei Exhalationsversuchen ersichtlich.
Die Einzelorgane der urämischen Tiere nehmen das exogen zugeführte Fett auf im Gegensatz zu den Kontrolltieren und scheinen diese Fette auch langsamer zu metabolisieren. Dabei ist auffällig, daß nicht nur die Leber höhere Umsätze erzielt, sondern auch die Milz stellvertretend für das gesamte RES. Vergleichende Arbeiten liegen in diesem Sinn nicht vor. Außerdem gestatten uns unsere Ergebnisse keine Aussage über eventuelle Entemulgierungen, wie sie bei HUPE beschrieben sind. Die im Lungengewebe gemessene spezifische Konzentration macht für sich allein eine Embolie unwahrscheinlich. Ob nun endogenes Fett auch noch vermehrt in den anderen Organen in entemulgierter Form vorliegt und Schäden setzt, läßt sich mit unserer Untersuchungsmethode nicht nachweisen.
Die in Milz schon nach einer Stunde höheren Konzentrationen können aber nicht nur Ausdruck einer verzögerten Utilisation sein, sondern vielleicht darauf hinweisen, daß diese beiden Organe nun verstärkt in den Umsatz und die Energiegewinnung integriert sind. So wäre auch der rasche Konzentrationsabfall nach 1 Stunde in der Milz erklärbar. Hingegen erfolgt die Verwertung in der Leber unter renaler Azidose langsamer. Auf welcher Ebene die gesamte Gewebsverteilung beeinflußbar ist, läßt sich in diesem Zusammenhang nicht beur-

teilen.

Folgende Konsequenzen sind aus unseren Untersuchungen zu ziehen. Bei akuter renaler Azidose kommt es zur verminderten Plasmaklärung und verzögerten Utilisation. Eine pH-Korrektur wird zweifellos zu einer für den Fettstoffwechsel wie auch den Kohlenhydratstoffwechsel günstigeren Stoffwechsellage beitragen. Diese Maßnahme allein kann aber nicht alle entstehenden Störungen im Fettstoffwechsel beheben. Die Gewebsverteilung der markierten Fette wird kaum zur Embolisierung führen, so daß diese Gefahr wahrscheinlich mehr durch das endogene Fett hervorgerufen ist.
Eine vorrangige Stellung im Fettstoffwechsel hat nicht nur die Leber, sondern auch die Milz, stellvertretend für das RES.

VI. Zusammenfassung

Untersuchungen an urämisch-azidotischen Tieren und Kontrolltieren sollen die Frage klären, ob die in früheren Untersuchungen festgestellte verminderte Utilisation von exogen zugeführtem Fett bei akuter renaler Azidose durch verminderte und verzögerte Plasmaklärung in Organen bedingt ist, und ob diese Klärhemmung auf einer verlangsamten Aufnahme in die Gewebe (Leber, Lunge, Milz, Gehirn) beruht.
Zur Injektion wurden ^{3}H radioaktiv markierte Fettemulsionen angewendet. Damit war eine exakte Trennung von exogenen und endogenen Fetten möglich. Die Untersuchungsgruppen bestanden aus je 8 Tieren um statistische Auswertungen durchführen zu können. Nach einseitiger Nephrektomie und Ureterenligatur auf der anderen Seite entwickelte sich nach 26 Stunden eine akute renale Azidose. Die Kontrolltiere wurden laparotomiert. Die Messungen der ^{3}H radioaktiv markierten Fette erfolgte mit der Flüssigkeitsszintillationsspektrometrie. Die Untersuchungen erstreckten sich über den Zeitraum von 4 Stunden, wobei 3o Min., 6o, 12o, 24o Min. post Applikation die Tiere getötet und ihre spezifischen Organkonzentrationen gemessen wurden.

Aus diesen Gewebsanalysen (Leber, Lunge, Milz, Gehirn) ergibt sich, daß die Klärhemmung auf eine verlangsamte und vermin-

derte Gewebsaufnahme der injizierten Fette zurückzuführen ist. Die spezifische Konzentration der Normaltiere wird außer im Gehirn nie erreicht. Während der Abfall dieser Werte bei Lunge und Leber etwa parallel verläuft und erst kurz vor der 4. Stunde Werte der Kontrollgruppen übersteigt, werden im Gehirn und in der Milz bei etwa 1 Stunde die spezifischen Konzentrationen der Normaltiere überschritten, der dann folgende Konzentrationsabfall ist etwa parallel. Dies zeigt, daß der Milz, stellvertretend für das RES, neben der Leber große Bedeutung bei der Klärung exogener Fette zukommt. Für die längere Verweildauer der Lipide im Gewebe könnten Entemulgisierungs- und Embolisationsvorgänge eine Rolle spielen. Als Ursache für die verlangsamte Plasmaklärung und die verzögerte Utilisation gaben vorangegangene Untersuchungen eine Fettmobilisation bei Hunger und eine katecholamin bedingte Lipolyse bei Azidose an. Bei Berücksichtigung dieser Untersuchungsergebnisse ist die Azidose und nicht die urämische Stoffwechselsituation die Ursache für die veränderte Klärdynamik.

Fettembolien der Lunge sind nach unseren Untersuchungen durch exogene Fettzufuhr nicht nachweisbar, wobei allerdings endogenes Fett als Embolieursache nicht ausgeschlossen werden kann.

VII. Literaturverzeichnis

1) ANDERSON, O.S.: The pH-log pCO_2 - blood acid-base nonogram revised. Scandinav. J. clin. Lab. invest. 14, 598 (1962).

2) ASTRUP, P.O., ANDERSON, O.S., JÖRGENSEN, K., ENGEL, K.:The acid-base metabolism. A new approach. Lancet 1035 (196o/1).

3) BALO, J.: Prozess of fat mobilisation. Fed. Proc 22, 1.380 (1963).

4) BECKER, G.H., BUXBAUM, M.: Clinical and chemical evaluation of intravenous fat emulsion with particular reference to changes in serum electrolytes. Metabolism. 6, 766 (1957).

5) BECKER, G.H., RALL, Th.W., GROSSMANN, M.L.: Effekt of heparin on the distribution of intravenously administrated C^{14} labeled soybean oil emulsion in rats. J. lab. clin. Med. (St. Louis) 45, 786 (1955).

6) BERG, G.: Fettransport im Serum bei enteraler und parenteraler Fettzufuhr. Elektrolyt-Symposium, Braun-Melsungen (1962).

7) BEZMAN, A., FELTS, J.M., HAVEL, R.J.: The incorporation of tryglyceride fatty acid into adipose tissue as a function of lipoprotein lipase acitvity. Clin. Res. 1o, 84 (1962).

8) BOBERG, J., HALLBERG, D.: Changes in endogenous plasma triglycerides during elimination of exogenous triglycerides from the blood in man. J. Atheroscl. Res. 8, 351 (1968)

9) BOZIAN, H.C., DAVIDSON, N.W.: Observation on the use of intravenous fat emulsion in man. Metabolism 6, 7o3 (1957).

1o) BRAGDON, J.H.: $^{14}CO_2$ excretion after the intravenous administration of labeled chylomicrons in the rat. Archives Biochem. 75, 528 (1958).

11) BRAGDON, J.H., GORDON, R.S.: Tissue distribution of C^{14} after the intravenous injection of labeled chylomicrons and unesterified fatty acids in the rat. J. clin. Invest. 36, 574 (1958).

12) BREDDIN, K.: Vortrag: Internat. Symposium über Stoffwechselveränderungen im Schock. Freiburg/Brsg. 1969.

13) CARLSON, L.A., HALLBERG, D.: Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. The kinetics of the elimination of fat emulsion and of chylomicrons in the dog after a single injection.
Act. physiol. Scandinav. 59, 52 (1963).

14) CARLSON, L.A., LILJEDAHL, S.O., SIRSEN, C.: Blood and tissue changes in the dog during and after excessive free fatty acid mobilisation.
Act. med. Scandinav. 178, 81 (1965).

15) DARBY, T.D., WATTS, D.T.: Acidosis on blood epinephrine level in haemorrhagic hypotension.
Amer. J. Physiol. 2o6, 1.981 (1964).

16) DECKER, K.: Der Ketonkörperstoffwechsel.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2.254 (1962).

17) DOHRMANN, R., PEZOLD, F.A., WILLER, H.: Das Verhalten der Serumlipide und -lipoproteide Frischoperierter während intravenöser Fettinfusion.
Klin. Wschr. 37, 7o4 (1959).

18) DRESCHER, H., BRAND, V., ZÖLLNER, N.: Parenterale Fetternährung und ihre Beeinflussung durch Heparin.
Dtsch. med. Wschr. 85, 1.135 (196o).

19) EDGREN, B.: The removal of artificial fat emulsions from the blood stream of dogs.
Act. physiol. Scandinav. 48, 39o (196o).

2o) EDGREN, B.: Tolerance of the dog to intravenous fat emulsions.
Acta. pharmacol. (Kopenhagen) 16, 26o (196o).

21) EDGREN, B.: Intravenöse Fettinfusion.
Dtsch. med. Wschr. 86, 7o1 (1961).

22) EDGREN, B., WRETLIND, A.: The theoretical background of the intravenous nutrition with fat emulsions.
Nutr. dieta 5, 364 (1963).

23) EDGREN, B., WRETLIND, A.: Ernährungsphysiologische und pharmakologische Gesichtspunkte bei der Verwendung von Aminosäuren und Fett in der intravenösen Ernährung.
Wien. med. Wschr. 117, 32 (1967).

24) FOLCH, J., ASCOLI, J., LEES, M., HEALTH, J.A.: Preparation of lipid extracts from brain tissue.
J. biol. chem. 191, 833 (1951).

25) FRENCH, J.E., MOORE, B.: The removal of C^{14} labeled chylomicron fat from the circulation in rats.
J. Physiol. 138, 326 (1957).

26) FRENCH, J.E., MOORE, B.: The tissue distribution and oxydation of C^{14} labeled chylomicron fat injected intravenously in rats. J. Physiol. 14o, 262 (1958).

27) FREYER, K.: Tierexperimentelle Untersuchung über lipolytische Plasmaaktivität bei metabolischer Störung des Säure-Basengleichgewichtes. Dissertation Marburg (1969).

28) FRICKER, A., GIEM, W., LANG, K.: Parenterale Ernährung mit Fettemulsionen verschiedener Teilchengröße. Klin. Wschr. 45, 735 (1967).

29) GARBAGIN, R., TARTARA, D., CARELLA, E.: Lipid localisation in the lung after induced lipemia. Med. thorac. 24, 193 (1967).

3o) GEYER, R.P., HENNING, H., BERG, G.: Studies on the metabolism of intravenous fat emulsion. Pallas Verlag (1965). München.

31) GIGION, J.P., ENDERLIN, F., SCHEIDEGGER, S.: Über das Schicksal infundierter Fettemulsionen in der menschlichen Lunge. Schweiz. med. Wschr. 96, 71 (1966).

32) GORDON, R.S., BOYLE, E., BROWN, R.K., CHERKES, A.: Role of serum albumin in lipemia clearing reaction. Proc. Soc. exp. Biol, Med. 84, 168 (1953).

33) GÖTZE, H.: Das Verhalten von Triglyceriden im Serum bei Nierenkrankheiten. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 71. Kongr. 1965.

34) HAKANSON, I.: Experience in long-term studies on nine intravenous fat emulsions in dogs. Nutr. Dieta (Basel) 1o, 54 (1969).

35) HALLBERG, D.: Studies on the elimination of exogenons lipids from the blood stream. The kinetics of the elimination of fat emulsion studied by single injection technique in man. Act. physiol. Scandinav. 64, 3o6 (1965).

36) HALLBERG, D.: Studies on the elimination of exogenons lipids from the blood stream. The effect of fasting and surgical trauma in man on the elimination rate of a fat emulsion injected intravenously. Act. physiol. Scandinav. 65, 153 (1965).

37) HARDAWAY, R.M., BREWSTER, W.R., ELOVITZ, M.J.: Surgery 59, 8o4 (1966).

38) HEINBERG, M., MENG, H.C.: Hormonal effects on the uptake of neutral fat by the perfused liver. Fed. Proc. 16, 56 (1957).

39) HEYENGA, H.: Utilisation und Plasmaklärung künstlicher Fettemulsionen bei experimenteller urämischer Azidose.
Dissertation Marburg i.p.

40) HIGGENS, J.A., GREEN, C.: Uptake of chylomicron lipid by rat liver parenchymal cells in vivo.
Nature 215 83 (1967).

41) HODDER, E.M.: Praetitionen 10, 14 (1873).

42) HUPE, K.: Fat infusion and fat embolism.
Med. Klin. 63, 327 (1968).

43) HUPE, K.: Habl. Schrift Marburg

44) HUPE, K.: Tierexperimentelle Untersuchung über den Abbau von i.v. injizierten Fetten im Kurzversuch.
Langenbecks Archiv klin. Chir. 316, 597 (1966).

45) IRSIGLER, K., MENGELE, K.: Glucoseutilisation und Serumlipide bei chronischer Niereninsuffizienz.
Wien. klin. Wschr. 80, 711 (1968).

46) KALBERER, F., RUTSCHMANN, J.: Eine Schnellmethode zur Bestimmung von Tritium. Radiokohlenstoff und Radioschwefel in beliebigem organischen Probematerial mittels des Flüssigkeitsscintillationszählers.
Helvet. chin. Act. 44, 1.956 (1961).

47) KIMURA, N.: Experimental and clinical studies of fat emulsion for intravenous nutrition.
Bull. Tokyo Med. Univ. 15, 295 (1968).

48) KRAUPP, O.: Der Mechanismus der Klärwirkung des Heparins.
Wien. klin. Wschr. 937 (1956).

49) LEVEEN, H.H., GIORDANO, P., SPLETZEO, J.: The mechanism of removal of intravenously injected fat.
Arch. Surg. 84, 311 (1961).

5o) LÖFFLER, G., WEINGES, K.F.: Die endokrine Beeinflussung des Stoffwechsels im Fettgewebe.
Dtsch. med. Wschr. 91, 773 (1966).

51) LONGMORE, J.W.: Effekt of physiological variations in pH CO_2concentrations on metabolism in vitro.
Fed. Proc. 25, 887 (1966).

52) MACKLER, B.H., LICHTENSTEIN, H., GUEST, G.M.: Effekt of ammonium chlorid acidosis on the action of insulin in dogs.
American J. Physiol. 166, 191 (1951).

53) Mc KIBBIN, J.M., STARE, S.J.: Parenteral nutrition I: Studies on fat emulsions for intravenous alimentation.
J. lab. clin. Med. 3o, 488 (1945).

54) MENG, H.C., FREEMAN, S.: Experimental studies of the intravenous injection of a fat emulsion into dogs.
J. lab. clin. med. 33, 689 (1948).

55) MÖRL, F.K., HELLER, W.: Zur Pathogenese und Therapie der Fettembolie. In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie.
Stuttgart-New York 1969.

56) MORRIS, M.E., MILLAR, R.A.: Blood pH-plasma catecholamine relationship: respiratory acidosis.
Brit. J. Anaestn. 34, 672 - 682 (1962).

57) MOSINGER, B.: Action of lipomobilising hormones on adipose tissue.
In: Handbook of Physiologi, Sect. 5, Chapt. 6o, 601
Amer. Physiol. Soc., Washington, D.D., 1965.

58) MURRAY, R.G., FREEMAN, S.: The morphologic distribution intravenously injected fatty chyle and artificial fat emulsion in rats and dogs.
J. lab. clin. Med. 38, 56, (1951).

59) NESTEL, P.J., HAVEL, R.J., BEZMAN, A.: Sites of initial removal of chylomicron triglyceride fatty acids from the blood.
J. clin. invest. 41, 1951 (1961).

60) PEZOLD, P.A.: Lipide und Lipoproteide im Blutplasma.
Verlag Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg.

61) PEZOLD, P.A.: Fettinfusionen bei Niereninsuffizienz. Fette in der Medizin 6. Folge.
Pallas-Verlag Locham bei München, 1965.

62) PEZOLD, P.A.: Probleme der parenteralen Ernährung mit Fettemulsionen:
Springer-Verlag (1966).: Parenterale Ernährung.

63) REICHL, D.: Über die mögliche Bedeutung von pH-Unterschieden für den Transport von höheren Fettsäuren im Organismus.
Experimentia 14, 211 (1958).

64) REID, D.J.: Metabolic and blood coagulation changes during intravenous fat infusions.
Amer. Roy. Coll. Surg. Eng. 42, 322 (1968).

65) RODBELL, M.: The removal and metabolism of chylomicrons by adipose tissue in vitro.
J. biol. Chem. 235, 1.613 (196o).

66) RUDMAN, D., SCHANK, P.W.: Observations on the production of hydrogen ions during mobilisation of fatty acids from adipose tissue.
Endocrinol. 79, 1100 (1966).

67) TRINER, L., NAHAS, G.G.: Acidosis: Effect on lipolytic activity of norepinephringe in isolated fat cells.
Science 150, 1.725 (1965).

68) SCHÄRLI, A.: Beitrag zur parenteralen Ernährung.
Praxis 53, 1.215 (1964).

69) SCHAUMLÖFFEL, E., GRAUL, E.H.: Vergleichende Untersuchungen mit neuen Szintillationschemikalien.
Atompraxis 13, 2 (1967).

70) SCHAUMLÖFFEL, E., SOMMERKAMP, H., HEYENGA, H., PIPPART, H.: Utilisation und Plasmaklärung künstlicher Fettemulsionen bei experimenteller urämischer Azidose.

71) SOMMERKAMP, H., SCHAUMLÖFFEL, E., HEYENGA, H., PIPPART, H.: Organverteilung und Plasmaklärung markierter Fettemulsionen bei urämischer Acidose im Tierexperiment.
i.p.

72) SCHNECKLOTH, R.E., DUSTAN, H.P., CORCORAN, A.C.: Experience with the use of intravenous fat emulsions in the treatment of chronic uremia. Metabolism 6, 723 (1957).

73) SCHÖN, H., KELLER, W.: Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Dtsch. med. Wschr. 87, 1.o61 (1962).

74) SCHÖN, H., WOLF, F.: Untersuchungen über den Abtransport einer intravenös zugeführten Fettemulsion. Med. klin. 58, 1.296 (1963).

75) SCHWARTZKOPF, W., WAGENER, H., GILLERT, K.E.: Untersuchungen über Transport und Verweildauer von intravenös zugeführten Fettemulsionen. Dtsch. med. Wschr. 9o, 116 (1965).

76) SOMMERKAMP, H., LUCACS, I.: Fettinfusion und Säure-Basen-Gleichgewicht im Tierexperiment. Arzneimittelforsch. 17, 1.586 (1967).

77) SOMMERKAMP, H.: Schock, Azidose und Lipolyse. Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie. 218/8 (1969).

78) SOMMERKAMP, H.: Fettinfusion und Säure-Basen-Gleichgewicht.
"Fortschritt der Medizin"
Nr. 2o, S. 922 (1968).

79) SOMMERKAMP, H., FREYER, K., SPRINGORAM, H.W., FRISCHMUTH, R.: Fett-Transport und Säure-Basen-Haushalt: Plasmaklärung, Gewebslipide und lipolytische Aktivität nach intravenöser Fettinjektion bei der Ratte.
Ärztl. Forsch. 22, 191 (1968).

8o) SOMMERKAMP, H., NEUGEBAUER, R.: Plasmaklärung parenteraler Fettemulsionen bei urämischer Acidose.
Klin. Wschr. 47, 167 - 68 (1969).

81) SOMMERKAMP, H., VÖRTMANN, H.: Parenterale Ernährung mit Fettemulsionen : Tierexperimentelle Untersuchungen zur Plasmaklärung bei Acidose und Alkalose.
Zeitsch. f. exp. Chir. und chir. Forschung 1, 3o1 (1968).

82) VÖRTMANN, H.: Plasmaklärung intravenös zugeführter Fettemulsionen bei experimenteller Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Tierexperiment.
Inaugural-Dissertation, 197o.

83) VAGAES, H., STEINBEREITHNER, K.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen bei Anwendung von Fettemulsionen.
Wien. klin. Wschr. 77, 369 (1965).

84) WADELL, W.R., CLARKE, E., STARE, F.J.: Role of Various organs in the removal of emulsified fat from the blood stream.
Amer. J. Physiol. 175, 277 (1953).

85) WRETLIND, A.: Parenterale Ernährung mit besonderer Berücksichtigung der Verwendung von Fettemulsionen.
Berliner Medizin 14, 227 (1963).

86) WINTERS, R.W., SCAGLIONE, P.R.: The mechanism of acidosis produced by hyperosmetic infusions.
J. clin. Invest. 43, 647 (1964).

87) YAMAKAWA, S., NOMRA, T.: Jikken Iho p. 533 (1928).

88) ZÖLLNER, N.: Über den Wirkungsmechanismus von Heparin bzw. Heparin-Klärfaktor in der Fettverwertung.
Lipoproteid lipase, Symposium Wien 8, 45 (1963).

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. Graul und Herrn Prof. Dr. Rodeck danke ich für die Überlassung der Arbeitsplätze.

Herrn Prof. Dr. Schaumlöffel und Herrn Prof. Dr. Sommerkamp danke ich für die Anleitung und Hilfe beim experimentellen Teil der Arbeit und für hilfreiche Hinweise und Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit. Herrn Prof. Dr. Schaumlöffel für die Übernahme der Vorkorrektur und des Hauptreferates.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Fräulein Clausnitzer, Fräulein Felden und Fräulein Mülverstedt danke ich für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten an der Philipps-Universität in Marburg:

Beckmann, Berendes, Brück, Buchholz, Dimroth, Dittrich
Dölle, Exner, Ganz, Gedigk, Glogner, Golenhofen, Graul
Hamelmann, Hardewig, Havemann, Hensel, Heuser, Hess,
Hildebrandt, Hohorst, Hort, Jacob, Kaffarnik, Kamke,
Karlson, Koch, Koransky, Korb, Kreutz, Linneweh, Mahr,
Mann, Martini, Milbrant, Oehmig, Petry, Pots, Rodeck,
Rodenhäuser, Rupec, Schiff, Schleyer, Schlosser,
Schmid, Schmitz-Moormann, Schule, Schwaiger, Straub,
Strohmeyer, Vogt, Voss, Walcher, Wendt, Witzel,
van der Zyten.

an der Universität in Innsbruck:

Braunsteiner, Günther, Hallhuber, Heinz, Holzknecht,
Huber, Konrad, Tapfer, Wense, Wunderer.

Lebenslauf

Am 15.9.1944 wurde ich, Helmut Pippart, als Sohn des Dr. med. Helmut Pippart und dessen Ehefrau Ellen, geb. Stück, in Marienbad geboren.
Einen Teil meiner Jugend verbrachte ich in Eschwege-West, wo ich bis zum dritten Schuljahr die Volksschule besuchte.
Nachdem sich mein Vater als praktischer Arzt in Wanfried, Kreis Eschwege, niedergelassen hatte, verzogen wir 1953 dorthin. Ende meines vierten Schuljahres bestand ich die Aufnahmeprüfung an der Friedrich-Wilhelm-Schule Eschwege und erhielt dort 1964 das Zeugnis der Reife.
Nach einem Jahr Dienst in der Bundeswehr begann ich das Studium der Medizin in Marburg, wo ich am 22.3.1966 die naturwissenschaftliche und am 11.9.1967 die ärztliche Vorprüfung bestand.
Nach einem Studiensemester in Innsbruck, kehrte ich 1968 nach Marburg zurück und legte dort am 28.1.1971 die ärztliche Prüfung ab.
In meinem 2. klinischen Semester begann ich mit der Anfertigung einer Dissertationsarbeit an der chirurgischen Klinik und der Klinik für Nuklearmedizin.
Seit September 1971 bin ich als Medizinalassistent tätig.